Beiträge zur Kenntnis des Digitalins und zur Konstitutionsermittlung des Strophantidins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Albert Schwieger

aus Göttingen.

Göttingen 1925.

Druck der Göttinger Handelsdruckerei.

Referent: Herr Prof. Dr. Windaus.
Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1925.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit zugeeignet.

Vorliegende Arbeit wurde im Allgemeinen Chemischen Institut der Universität Göttingen auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Windaus in der Zeit vom November 1923 bis Mai 1925 ausgeführt.

Allen meinen verehrten Lehrern bin ich zu stetem und aufrichtigem Dank verpflichtet.

Im besonderen möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Windaus meinen herzlichsten Dank aussprechen für die vielseitige Anregung und liebenswürdige Unterstützung, die er mir im Laufe meiner Arbeit hat zuteil werden lassen.

Theoretischer Teil.

Die Aufgabe verschiedener Arbeiten im hiesigen Institut besteht in der Aufklärung des inneren Zusammenhanges zwischen dem Cholesterin, den Gallensäuren und den in ihrer pharmakologischen Wirkung zur Digitalisgruppe gehörenden Glykosiden

Im Rahmen dieser Untersuchungen habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Windaus die Nachprüfung der bisherigen Ergebnisse über Digitalinum verum und Strophantin übernommen.

Das Digitalinum verum ist bisher das einzige rein dargestellte, glykosidische Herzgift aus dem Samen von Digitalis purpurea. Kiliani[1]) hat ihm die Formel $C_{35}H_{56}O_{14}$ (oder $C_{36}H_{58}O_{14}$) erteilt und es in Digitaligenin, Glukose und Digitalose zerlegt. Für die Spaltung bevorzugt er die folgende Gleichung:

$$C_{35}H_{56}O_{14} = C_{22}H_{30}O_3 + C_6H_{12}O_6 + C_7H_{14}O_5.$$

Wie in einer voraufgegangenen Arbeit gezeigt wurde[2]), besitzt das Digitaligenin die Formel $C_{24}H_{32}O_3$; es ist ein dreifach ungesättigtes Monooxy-Lacton und enthält eine sekundäre Alkoholgruppe. Ich habe mich mit der Untersuchung von Digitalinum verum selbst befaßt und zunächst versucht, die Formel einwandfrei festzustellen.

Einen Anhaltspunkt für die Ermittlung der Molekulargröße liefert der Umstand, daß das Digitalinum verum Methoxyl enthält (ebenso wie Cymarin[3])), und zwar berechnet sich aus dem Methoxyl-Gehalt des Glykosids ein Mindest-Molekulargewicht von 700. Eine Molekulargewichtsbestimmung in Eisessig als Lösungsmittel ergab den Wert 716.

[1]) B. 31, 2461 (1898).

[2]) Windaus und Bandte B. 56, 2004 (1923).

[3]) B. 48, 991 (1915).

Einen weiteren Beweis für die Formel können wir der Untersuchung der Spaltstücke entnehmen. Nach Kiliani entstehen bei der Hydrolyse des Digitalins 1 Mol Glukose, $C_6H_{12}O_6$, 1 Mol Digitalose, $C_7H_{14}O_5$[1]), und 1 Mol Digitaligenin, $C_{24}H_{32}O_3$. Diese drei Spaltstücke sollten im Digitalin unter Austritt von 2 Mol Wasser vereinigt sein:

$$C_6H_{12}O_6 + C_7H_{14}O_5 + C_{24}H_{32}O_3 - 2\,H_2O = C_{37}H_{54}O_{12}.$$

Die von uns ausgeführten Analysen passen aber auf eine Formel, die 2 Mol Wasser mehr enthält, $C_{37}H_{58}O_{14}$. Daß es sich um Kristallwasser handelt, ist unwahrscheinlich, da das Analysenmaterial im Vakuum bei 115° bis zu konstantem Gewicht getrocknet wurde. Eine sichere Deutung gestattet das Studium der quantitativen katalytischen Hydrierung. Während nämlich das Digitaligenin 3 Doppelbindungen enthält, besitzt das Digitalin nur eine einzige. Es nimmt bei der Hydrierung genau 1 Mol Wasserstoff auf und geht dabei in einen physiologisch völlig unwirksamen Stoff über, das Dihydro-digitalin.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß das Digitalinum verum das Derivat eines einfach ungesättigten Trioxy-Lactons $C_{24}H_{36}O_5$ ist, dessen eine Hydroxylgruppe frei ist, die beiden anderen jedoch mit Glukose und Digitalose glykosidisch verknüpft sind. Die Formel $C_{37}H_{58}O_{14}$ läßt sich also auflösen zu $C_{24}H_{34}O_3$ $(OC_6H_{11}O_5)$ $(OC_7H_{13}O_4)$. Beim Erhitzen mit verdünnten Säuren werden aus dem Digitalin nicht nur 2 Mol Zucker abgespalten, sondern außerdem 2 Mol Wasser und an Stelle des erwarteten einfach ungesättigten Genins $C_{24}H_{36}O_5$ erhält man ein dreifach ungesättigtes Monooxy-Lacton $C_{24}H_{32}O_3$, das Digitaligenin:

$$C_{37}H_{58}O_{14} + 2\,H_2O = C_{24}H_{36}O_5 + C_6H_{12}O_6 + C_7H_{14}O_5$$
$$C_{24}H_{36}O_5 = C_{24}H_{32}O_3 + 2\,H_2O.$$

[1]) Digitalose enthält die Methoxylgruppe; sie ist der Methyläther einer Methylpentose (Kiliani, B. 49, 709, 1916). In der Cymarose B. 48, 985 (1915) und in der Digitalose sind die ersten natürlich vorkommenden Methyläther von Monosacchariden aufgefunden worden.

Zu bemerkenswerten Ergebnissen führt ein Vergleich zwischen dem Digitalinum verum und dem ihm pharmakologisch so nahe verwandten Krötengift. Das Bufotoxin besitzt nach Wieland[1]) die Formel $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$. Es ist das Derivat eines einfach ungesättigten Tetraoxy-Lactons $C_{24}H_{36}O_6$; von den vier Hydroxylgruppen sind zwei frei vorhanden, die dritte ist durch Essigsäure, die vierte durch Suberylarginin verestert. Die Formel $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$ läßt sich auflösen zu $C_{24}H_{34}O_4$ $(O \cdot CO \cdot CH_3)$ $(O \cdot CO \cdot C_{13}H_{25}O_3N_4)$. Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren werden aus dem Bufotoxin nicht nur die beiden esterartig gebundenen Säuren, sondern auch 3 Mol Wasser abgespalten und an Stelle des einfach ungesättigten Lactons $C_{24}H_{36}O_6$ erhält man das vierfach ungesättigte Monooxy-Lacton $C_{24}H_{30}O_3$, das Bufotalien. Das Digitaligenin $C_{24}H_{32}O_3$ und das Bufotalien $C_{24}H_{30}O_3$ nehmen bei der erschöpfenden katalytischen Hydrierung 3 bezw. 4 Mol Wasserstoff auf und liefern zwei isomere Verbindungen von der Formel $C_{24}H_{38}O_3$. Stellen wir die Formeln für Digitalinum verum

$$C_{24}H_{34}O_3\ (O \cdot C_6H_{11}O_5)\ (O \cdot C_7H_{13}O_4)$$

und für Bufotoxin

$$C_{24}H_{34}O_4\ (O \cdot CO \cdot CH_3)\ (O \cdot CO \cdot C_{13}H_{25}O_3N_4)$$

untereinander, so erkennen wir, daß der Analogie in der pharmakologischen Wirkung eine weitgehende Analogie im chemischen Bau entspricht. Beide Stoffe leiten sich von einem einfach ungesättigten Lacton $C_{24}H_{36}O_2$ ab, das in einem Falle drei, im anderen Falle vier Hydroxylgruppen enthält. Beide Oxylactone spalten sehr leicht Wasser ab. In der Pflanze sind zwei Hydroxyle mit Zuckern, im Tierkörper mit Säuren verbunden. Der Vergleich mit dem Indoxylglykosid der Pflanze und der Indoxyl-Schwefelsäure (bzw. Indoxyl-Glukuronsäure) des Tieres liegt nahe.

[1]) B. 55, 1789 (1922).

Experimenteller Teil.

Reindarstellung des Digitalinum verums.

Das Digitalinum verum habe ich aus dem Samen von Digitalis purpurea nach B. 56, 2005 (1923) selbst dargestellt, indem ich ihn zunächst sorgfältig mit Äther extrahierte. Nach mehrtägiger Extraktion des so vorbehandelten, feingemahlenen Samens mit absolutem Alkohol, wird der erhaltene Extrakt auf die Digitalisglykoside verarbeitet.

Man engt den alkoholischen Extrakt zuvor auf ein kleines Volumen ein und versetzt nach dem Erkalten mit einem Überschuß von Äther. Dabei scheidet sich eine zähe grünbraune Masse ab; diese dürfte im wesentlichen Digitonin und Gitonin enthalten.

Die alkoholisch-ätherische Lösung wird zunächst im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt und nun auf dem Wasserbade bei niedriger Temperatur vollkommen zur Trockne verdampft. Der so erhaltene feste Stoff wird in wenig Methylalkohol gelöst und in der Kälte mit Äther fraktioniert gefällt. Die ersten Fällungen sind von dunkler Farbe, die folgenden hellen sich immer mehr auf. Diese Niederschläge werden einzeln mit wenig Wasser in Flaschen von passender Größe gespült und nach einer Vorschrift von Kiliani[1]) mit Äther überschichtet, der durch Umschwenken von Zeit zu Zeit gut mit der wäßrigen Lösung in Berührung gebracht wird. Der Äther nimmt einen großen Teil der Verunreinigungen fort. Nach einigen Tagen hebert man den leicht braungelb gefärbten Äther ab und ersetzt ihn durch neuen. In der wäßrigen Lösung hat sich inzwischen das Digitalinum verum in Form einer Gallerte abgeschieden, die sich jedoch schlecht absaugen läßt und aus diesem Grunde auf eine Nutsche mit relativ großer Ober-

[1]) B. 51, 1635 (1918).

fläche gebracht wird, damit der Niederschlag über Nacht abtropfen kann. Man wäscht nun jeweils mit geringen Mengen Wasser aus, saugt den Niederschlag zusammen und trocknet ihn auf Ton.

Aus der methylalkoholisch-ätherischen Lösung wird durch Eindampfen ein schon verhältnismäßig reines, körniges Digitalinum verum gewonnen. Das so und in der vorher beschriebenen Art bereitete Glykosid war jedoch noch nicht rein weiß und besaß einen unscharfen Schmelzpunkt. Aus diesem Grunde habe ich es in die Hülse eines Extraktionsapparates gebracht und es erst sechs Stunden mit Äther und dann weitere sechs Stunden mit Chloroform extrahiert. Hierbei gingen vor allem die färbenden Verunreinigungen und nur wenig Digitalin in Lösung. Das in der Hülse zurückbleibende Material wurde dann mit siedendem Aceton extrahiert; hierbei löste sich die Hauptmenge des Glykosids auf und schied sich im Extraktionskolben in groben, leicht filtrierbaren Körnern wieder aus. Diese Körner habe ich aus Methylalkohol-Äther umkristallisiert und das so gewonnene Material in zwei Teilen Methylalkohol gelöst und mit drei Teilen Wasser wieder gefällt. Zur Analyse muß das Digitalinum verum im Vakuum bei 115° bis zu konstantem Gewicht getrocknet werden[1]); es schmilzt dann bei 229°.

0,0629 g Sbst.: 0,1760 g CO_2, 0,0561 g H_2O
2,121 mg „ 4,743 mg „ 1,558 mg „
$C_{37}H_{58}O_{14}$ Ber.: C 61,15, H 7,98
Gef.: C 61,13, H 7,65
61,02 8,22

Methoxyl-Bestimmung:
0,3333 g Sbst.: 0,0982 g Ag J
4,907 mg „ 1,658 mg Ag J
$C_{37}H_{58}O_{14}$ Ber.: OCH_3 4,27
Gef.: OCH_3 4,49, 4,53

[1]) Schmiedeberg und Kiliani haben für das Digitalin etwa 1% Kohlenstoff zu wenig gefunden.

Hydrierung des Digitalins.

Eine Lösung von 0,984 g reinem Digitalin in 50 cm^3 Methylalkohol, der von jeglichen Verunreinigungen befreit war, wurde mit einer Lösung von 0,2 g kolloidalem Palladium in 50 cm^3 Wasser vermischt und mit Wasserstoff geschüttelt. Im Verlauf von 4 Stunden wurden 35 cm^3 Wasserstoff aufgenommen, während sich für eine Doppelbindung 30 cm^3 berechnen. Eine weitere Wasserstoffaufnahme findet auch nach mehrstündigem Schütteln nicht mehr statt. In einem anderen Versuche nahmen 0,782 g Digitalin 25 cm^3 Wasserstoff auf, während sich 24 cm^3 berechnen.

Kiliani[1]) hatte das Digitalinum verum bereits hydriert, das aufgenommene Wasserstoffvolum aber nicht gemessen und die Hydrierung augenscheinlich nicht ganz zu Ende geführt. Dies ergibt sich daraus, daß seine Präparate nach Straub etwa $^1/_4 - ^1/_5$ der Giftigkeit des Digitalinums besaßen, während unser Dihydrodigitalin vollkommen ungiftig ist.

Zum Beweise führe ich die folgenden physiologischen Prüfungen an: 0,5 mg Digitalinum verum töteten einen 35 g wiegenden Frosch in 23 Minuten; 6 mg Dihydro-Digitalin hatten bei einem Frosche von 55 g nicht die geringste Einwirkung auf die Herztätigkeit. 8 mg Dihydro-Digitalin hatten ebenfalls keinerlei Einfluß auf die Herztätigkeit eines Frosches von 47 g.

[1]) B. 51, 1635 (1918).

Theoretischer Teil.

Das Strophantin ist ein ausgesprochenes Herzmuskelgift, das in geringen Gaben die Kontraktilität des Ventrikels günstig beeinflußt; es wird aus diesem Grunde wie die Digitalisglykoside und Scillapräparate in der Therapie gegen Herzschwäche und organische Herzleiden mit großem Vorteil verwendet. Es ist der wirksame Bestandteil einiger Strophantusarten aus der Gattung der Apocyneen, wie Strophantus hispidus und Strophantus kombé, während sich im Samen von Strophantus glaber und im Ouabaïoholze Ouabaïn (g – Strophantin) findet.

Windaus und Hermanns[1]) nahmen in den Jahren 1914–15 die ersten chemischen Untersuchungen eines ebenfalls hierhergehörenden Glykosids, des Cymarins, vor. Dieses Herzgift ist der wirksame Bestandteil aus der Rinde und Wurzel von Apocyneen, wie Apocynum androsemifolium und Apocynum venetum[2]). Viele Forscher haben sich mit der Reindarstellung dieses Glykosids beschäftigt, doch scheint es, daß erst Taub und Fickewirth[3]) von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. dieses Ziel erreicht haben. Für das von den Elberfelder Farbwerken bereitete Cymarin haben Windaus und Hermanns die Formel $C_{30}H_{44}O_9$ aufgestellt und fanden, daß es bei der Spaltung mit verdünnten Säuren einen Zucker $C_7H_{14}O_4$, den Digitoxose-methyläther und Cymarigenin liefert.

$$\underset{\text{Cymarin}}{C_{30}H_{44}O_9} + H_2O = \underset{\text{Cymarigenin}}{C_{23}H_{30}O_5 \cdot H_2O} + \underset{\text{Cymarose}}{C_7H_{14}O_4}$$

---

[1]) B. 48, 979 (1915).

[2]) Arch. d. ges. Physiol. 153, 239 (1913). Kuroda, Ztschr. f. d. ges. exper. Medizin 4, 55 (1914). Straub, Biochem. Ztschr. 75, 132 (1916).

[3]) D. R. P. 255537 d. Farb.-Fabr. vorm. Fr. Bayer & Co.

Das Cymarigenin gibt ein Monobenzoylderivat $C_{30}H_{36}O_7$; leitet sich also von einem Cymarigenin $C_{23}H_{32}O_6$ ab und enthält demnach eine Hydroxyl-gruppe. Außerdem enthält es eine Lactongruppe und da es Ketonreaktionen gibt, dürfte ein weiteres Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe angehören. Beim Ansäuern des bei der Titration des Cymarigenins mit n/10 Lauge erhaltenen Alkalisalzes fällt nicht Cymarigenin, sondern ein isomeres Lacton, das Isocymarigenin[1]) aus.

Bemerkenswert sind die von Windaus und Hermanns aufgefundenen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Cymarin und Strophantin. Mit letzterem hat sich vor allem Feist[2]) beschäftigt und ihm die Formel $C_{40}H_{66}O_{19}$ gegeben. Durch Behandeln mit verdünnten Säuren soll Strophantin in Strophanto-biose-methyläther und Strophantidin zerfallen. Bei der Oxydation des Strophantidins, dem er die Formel $C_{27}H_{38}O_7$ erteilt hat, entsteht eine Säure, für die er die Formel $C_{27}H_{38}O_9$ annimmt. Von Windaus und Hermanns konnten diese Formeln nicht bestätigt werden. Sie fanden, daß das Strophantidin mit Cymarigenin identisch ist und gaben ihm die Formel $C_{23}H_{30}O_5$, H_2O, der Säure die Formel $C_{23}H_{30}O_8$.

Reverey erhielt in den Jahren 1922–23 die Aufgabe, Strophantidin in das nächst niedere Homologe des Hexahydro-digitaligenins, das Oxylacton $C_{23}H_{36}O_3$ zu verwandeln. Es glückte ihm wirklich, auf dem von Bandte[3]) beschriebenen Wege, zu dem Oxylacton $C_{23}H_{36}O_3$ zu gelangen[4]).

Inzwischen wurden von amerikanischen Forschern, Jacobs und seinen Schülern[5]) für die Chemie des Stro-

[1]) J. Biol. Chem. 61, 387 (1924).

[2]) B. 33, 2069 (1900).

[3]) Windaus und Bandte, B. 56, 2004 (1923).

[4]) Reverey, Diss. Göttingen (1923).

[5]) Nach Analysen des Strophantidins und seines Benzoylderivats erscheint es ausgeschlossen, daß eine Formel mit 24 Kohlenstoffatomen für dieses in Frage kommt.

phantidins sehr wichtige Arbeiten veröffentlicht. Sie bestätigen eine Formel mit 23 Kohlenstoffatomen[1]), doch sind sie der Ansicht, daß das im Vakuum bei 100° getrocknete Strophantidin $C_{23}H_{32}O_6$ Wasser nur unter Zersetzung abgebe, während Windaus und Hermanns die Formel meistens $C_{23}H_{30}O_5H_2O$, also mit 1 Mol Kristallwasser geschrieben hatten. Tatsächlich läßt sich bei zu hoher Temperatur getrocknetes Strophantidin nicht wieder in das ursprüngliche Material zurückverwandeln. Außerdem gelang es den beiden amerikanischen Forschern, eine Carbonylgruppe einwandfrei festzustellen, da sie aus dem Strophantidin ein kristallisiertes Oxim, Hydrazon und p-Bromphenylhydrazon erhielten. Ferner addierte Strophantidin, wie auch aus Revereys Versuchen hervorgeht, 1 Mol Wasserstoff und konnte so als einfach ungesättigte Verbindung charakterisiert werden.

Zu interessanten Ergebnissen führten die Versuche von Jacobs und Collins über die Wasserabspaltung aus Strophantidin. Läßt man das gut getrocknete Material in absolut alkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur stehen, so verwandelt es sich in das Äthylhalbacetal des Monoanhydro-strophantidins $C_{25}H_{34}O_5$. Daher ist das Strophantidin aller Wahrscheinlichkeit nach ein γ-Oxy-Keton das in der Lactol-form reagiert.

Wird jedoch Strophantidin mit 5prozentiger absolut alkoholischer Salzsäure kurze Zeit zum Sieden erhitzt, entsteht das Äthyl-halbacetal des Dianhydro-strophantidins $C_{25}H_{32}O_4$, das sich durch Verseifung in Dianhydro-strophantidin selbst verwandeln läßt. Daraus konnten die amerikanischen Forscher einen Acetyl- und Benzoyl-ester, ein Oxim, Phenylhydrazon und andere Derivate herstellen. Beim Kochen mit absolut methylalkoholischer Salzsäure

---

[1]) J. Biol. Chem. 54, 253 (1922), 57, 553, 569 (1923), 59, 713 (1924), 61, 387 (1924).

scheidet sich das Methyl-halbacetal des Dianhydro-strophantidins $C_{24}H_{30}O_4$ aus. Wie nun Jacobs und Collins gefunden haben, ist diese Verbindung identisch mit dem „Anhydrostrophantidin" von Windaus und Hermanns. Diese hatten Strophantidin in Chloroformlösung mit gasförmiger Salzsäure behandelt. Zur Entfernung der Salzsäure schüttelten sie mehrfach mit Wasser aus und kristallisierten den Rückstand aus Methylalkohol um. Den so erhaltenen Stoff sprachen sie als Anhydro-strophantidin an und erkannten ihm die Formel $C_{23}H_{28}O_4$ zu. Jacobs und Collins, welche diese Versuche nachgemacht haben, zeigen, daß unter diesen Bedingungen das Methyl-halbacetal des Dianhydrostrophantidins entsteht. Dies ist sehr überraschend, doch habe ich mich durch Methoxylbestimmung überzeugt, daß die Angabe der amerikanischen Forscher zutrifft. Reverey hat demnach seine Versuche zur Darstellung des Oxy-lactons $C_{23}H_{36}O_3$ mit dem Methylhalbacetal des Dianhydro-strophantidins und nicht mit dem Dianhydro-strophantidin selbst durchgeführt.

Aus diesem Grunde erhielt ich nun die Aufgabe, die Reverey'schen Versuche mit dem wirklichen Dianhydrostrophantidin zu wiederholen. Meine Untersuchungen galten zunächst der Darstellung dieses methoxylfreien Stoffes und der bei der katalytischen Hydrierung entstandenen Stoffe. Dabei hat sich herausgestellt, daß es für unser Ziel belanglos ist, ob man vom Dianhydrostrophantidin oder von dessen Methylhalbacetal ausgeht, da bei der Hydrierung mit Platinmohr in Eisessig eine Verseifung des Methylhalbacetals stattfindet und die Hydrierungsprodukte methoxylfrei sind. Bei der katalytischen Hydrierung hängt die Zusammensetzung des entstehenden Reaktionsgemisches von der Art des verwendeten Katalysators ab. Das nach der Methode von Willstätter[1]) hergestellte, im Schwefelsäureexsikkator getrocknete Platinschwarz wurde durch Verreiben

[1]) B. 51, 77 (1918).

an reiner trockener Luft besonders wirksam und konnte auf diese Weise mehrfach für neue Hydrierungen regeneriert werden. Mit so vorbehandeltem, mit Sauerstoff beladenem Platin erhält man neben Okto-hydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{36}O_4$ und dem Desoxyderivat $C_{23}H_{36}O_3$ das Hexahydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{34}O_4$. Letzteres entsteht bei mit Wasserstoff gesättigtem Platinmohr als Hauptmenge.

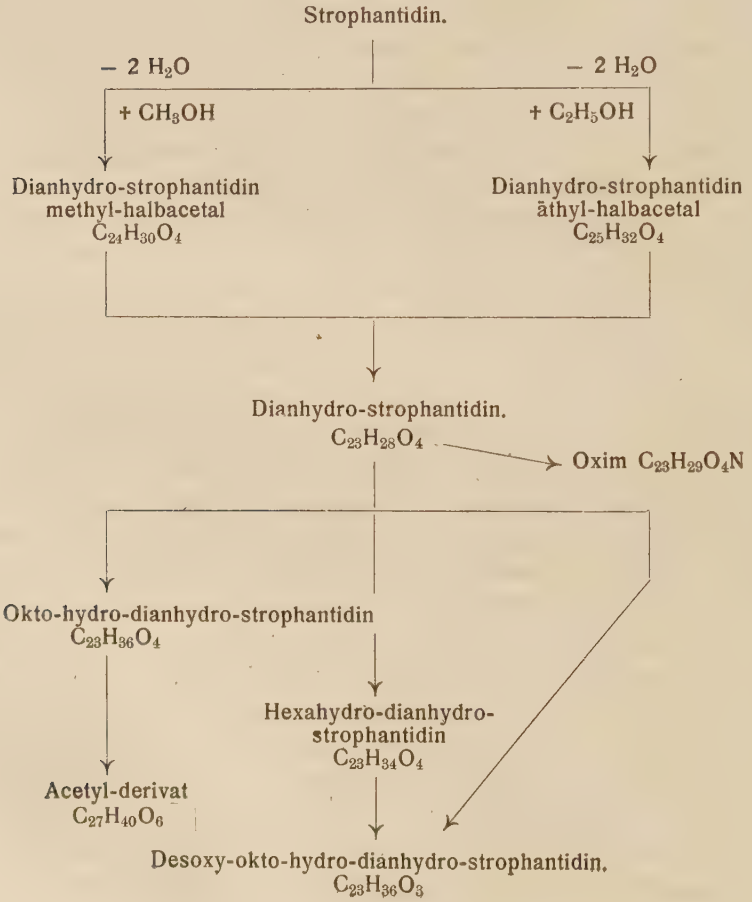
Das Hexahydro-dianhydro-strophantidin entsteht durch Anlagerung von 3 Mol Wasserstoff an die drei Doppelbindungen des Dianhydro-strophantidins. Es ist ein gesättigtes Oxy-keto-lacton, das bei energischer Hydrierung 1 weiteres Mol Wasserstoff an die Karbonylgruppe addiert. Das so entstehende Okto-hydro-dianhydro-strophantidin, das als gesättigtes Dioxylacton aufzufassen ist, findet sich auch in dem mit sauerstoffhaltigem Platin erhaltenen Hydrierungsgemisch.

Das Okto-hydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{36}O_4$ geht durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Eisessiglösung in der Kälte in Hexa-hydro-dianhydro-strophantidin über, die Ketogruppe wird also durch Oxydation zurückgebildet. Dieses Oxy-keto-lacton $C_{23}H_{34}O_4$ läßt sich nach Clemmensen mit Zinkamalgam und Salzsäure zum Desoxy-okto-hydro-dianhydro-strophantidin reduzieren. Dieser Stoff $C_{23}H_{36}O_3$ ist widerstandsfähig gegen Oxydationsmittel - die Hydroxylgruppe muß also tertiären Charakter haben - und gibt keine Depression mit dem durch katalytische Reduktion direkt entstandenen Desoxy-okto-hydro-dianhydro-strophantidin. Bei der Destillation im Vakuum spaltet es kein Wasser ab, sondern geht unzersetzt über.

Nach diesen Ermittlungen lassen sich nunmehr folgende Aussagen machen. Das Strophantidin enthält vier hydrierte Ringe wie Cholesterin und ist ein ungesättigtes Oxy-lacton wie die Genine der Digitalisglykoside; doch unterscheidet es sich von letzteren dadurch, daß es außer seinen drei

Hydroxylgruppen noch eine Ketogruppe enthält, die den Digitalisgeninen fehlt. Ferner besitzt es ein C-Atom weniger als die Digitalisgenine, sodaß der Grundstoff des Strophantidins von der Formel $C_{23}H_{36}O_3$ als das nächst niedere Homologe des Hexa-hydro-digitaligenins erscheint.

Schema der von mir am Strophantidin durchgeführten Reaktionen.



Experimenteller Teil.

Darstellung des Methyl-halbacetals des Dianhydro-strophantidins.

Das Verfahren zur Darstellung dieses Stoffes mit einer kalt mit Salzsäuregas gesättigten Chloroformlösung[1]) führte zu keinen befriedigenden Ausbeuten, da immer ein großer Teil des Materials verharzte, obwohl auf absolute Trockenheit des mit Chlorwasserstoffgas gesättigten Chloroforms und des verwendeten Strophantidins gesehen wurde. 3 g Strophantidin Kombé (Merck) die bei 78° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet sind, werden mit 100 cm^3 der nach Reverey dargestellten, mit Chlorwasserstoffgas gesättigten Chloroformlösung in eine gut verschließbare Stöpselflasche gebracht und bei Zimmertemperatur zwölf bis vierzehn Stunden stehen gelassen. Im Verlauf dieser Zeit bemerkt man, wie das anfangs zusammengeballte, weiße Material in Lösung geht. Auf der leicht gelb gefärbten Chloroformlösung hat sich inzwischen ein braunes Öl abgeschieden.

Von diesem Öl läßt sich die Lösung im Scheidetrichter befreien. Zur Entfernung des Chlorwasserstoffs wird mehrmals mit Wasser nachgewaschen; die mit entwässertem Kaliumcarbonat und Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wird auf dem Wasserbade konzentriert, die letzten Spuren Chloroform werden beim Erhitzen unter vermindertem Druck entfernt. Hierbei bildet sich aus dem öligen Destillationsrückstande ein feiner, schwach gelb gefärbter Schaum, der beim Abkühlen vollständig erstarrt, aber aus indifferenten Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Er ist stark halogenhaltig und nach Jacobs

[1]) Reverey, Diss. Göttingen (1923).

und Collins[1]) vielleicht das der Lactolform entsprechende Chlorid, welches beim Kochen mit Methyl- oder Äthylalkohol in das betreffende Halbacetal übergeht. Der so erhaltene feste Schaum wird in Methylalkohol gelöst und etwa 10 Minuten unter Rückfluß mit Tierkohle gekocht. Nach dem Abfiltrieren der Tierkohle in der Hitze und dem Einengen auf ein kleineres Volumen scheidet sich ein in Nadeln kristallisierender Stoff aus. Das in geringer Ausbeute gewonnene Material beginnt bei 246° zu sintern und ist etwa bei 250° zusammengeschmolzen.

2,840 mg Sbst.: 7,835 mg CO_2, 2,039 mg H_2O

$C_{24}H_{30}O_4$ Ber. C 75,35 H 7,91

Gef. C 75,24 H 7,98.

Weit bessere Ausbeuten an obigem Stoffe liefert ein Verfahren, das auf den Angaben von Jacobs und Collins beruht.

5 g bei 100° im Vakuum getrocknetes Strophantidin wurden in einem Kolben mit aufgeschliffenem Kühler mit 50 cm³ absolut methylalkoholischer Salzsäure unter sorgfältigstem Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbade solange erhitzt, bis sich ein dicker Kristallbrei abzuscheiden begann. Nach dem Erkalten wurden diese Kristalle abgesaugt und mit wenig Methylalkohol nachgewaschen. Die Ausbeute an rein weißem Material betrug 2,5 g. Schon nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol erhielt ich 2,1 g prachtvoller Nadeln vom Schmelzpunkt 249–50°, der durch Umkristallisieren aus Essigester auf 254° erhöht werden konnte. Die Ausbeute an reinem Stoffe betrug also 42%[2]), während nach der Chloroformmethode kaum einmal über 15% erhalten werden konnten.

Methoxylbestimmung:

3,802 mg Sbst.: 2,314 mg Ag J

$C_{24}H_{30}O_4$ Ber. OCH_3 8,12

Gef. OCH_3 8,07.

[1]) J. Biol. Chem. 59. 713 (1924). [2]) J. Biol. Chem. 59, 713 (1924).

Darstellung des Dianhydro-strophantidins.

Der Methoxylgehalt des vorerwähnten Stoffes war somit klar erwiesen und es galt eine Methode zu finden, nach der das wahre Dianhydro-strophantidin stets in guter Ausbeute gewonnen werden konnte. Hierzu sind fast alle mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel geeignet. Ich löste daher 2 g des Methyl-halbacetals in reinem Aceton und erhitzte die Lösung auf dem Wasserbade mit einigen cm^3 10prozentiger wässeriger Salzsäure etwa 20 Minuten zu gelindem Sieden. Nun gab ich solange heißes destilliertes Wasser hinzu, bis sich schon in der Hitze Kristalle abzuscheiden begannen. Nach dem Abkühlen ließ sich in guter Ausbeute das Dianhydro-strophantidin in langen Nadeln gewinnen. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Aceton nach geringem, vorherigem Sintern bei 234^0. Es löst sich sehr leicht in Chloroform, etwas schwieriger in Aceton, wenig in Alkohol und ist fast unlöslich in Benzol und Petroläther.

Zu demselben Stoffe gelangt man durch Erwärmen des Methyl-halbacetals mit einem etwa 50prozentigem wässerigen Methylalkohol, der $1-2\%$ Salzsäure enthält. Nach ungefähr 20 Minuten Kochens wird die Lösung sofort mit einem größeren Volumen kalten Wassers versetzt; doch ist der entstehende Niederschlag schwer filtrierbar und enthält noch immer gewisse Mengen unverseiften Methyl-halbacetals. Ebenfalls weniger schnell zum Ziele führend ist die Verseifung in einer etwas verdünnten Essigsäurelösung, der einige cm^3 Salzsäure zugesetzt werden. Das in langen Nadeln kristallisierende Produkt erwies sich als methoxylfrei und wurde durch sein charakteristisches Oxim mit dem Dianhydro-strophantidin von Jacobs und Collins identifiziert.

Oxim des Dianhydro-strophantidins.

Da sich bei der Verseifung des Methyl-halbacetals die freie Carbonylgruppe regeneriert haben mußte, so sollte das Dianhydro-strophantidin mit Ketonreagentien in Reaktion treten können. Daraufhin erhielt ich bei einem Versuche ein schwerlösliches, in Rosetten kristallisierendes Oxim, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 280° schmolz; es stimmt in seinen Eigenschaften mit dem Material von Jacobs und Collins überein.

Hydrierungen.

Für die katalytische Hydrierung des Dianhydro-strophantidins oder seines Methyl-halbacetals ist die Verwendung sehr reiner Reagentien erforderlich.

Hydrierung des Dianhydro-strophantidins mit wasserstoffhaltigem Platin.

1 g reinstes Methyl-halbacetal vom Schmelzpunkt 254° wurde mit 1 g mit Wasserstoff gesättigtem Katalysator in 25 cm^3 reinstem Eisessig suspendiert und unter gewöhnlichem Druck bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. 2 Mol. Wasserstoff wurden äußerst schnell aufgenommen, während die Aufnahme des dritten Mols mehrere Stunden in Anspruch nahm. Auch nach tagelangem Schütteln wurde keine Zunahme des Verbrauchs mehr verzeichnet.

Wasserstoff-Aufnahme [1]).

Methyl-halbacetal	Katal.	Lösgsm.	ber.	gef.	Stdn.
1,0 g	1,0 g	25 cm^3	190 cm^3	193 cm^3	8

Die Isolierung des erhaltenen Hydrierungsproduktes wurde nun dadurch erreicht, daß beim langsamen Ver-

[1]) Berechnet f. 3 Mol H_2 auf $C_{24}H_{30}O_4$; p = 749 mm, t = 18° C.

dünnen der vom Platinkatalysator befreiten Eisessiglösung ein mehr oder minder gut fibrierbarer Niederschlag entstand, der nach dem Trocknen auf dem Wasserbade aus Essigester umkristallisiert werden konnte und dann bei 208° schmolz. Der in kurzen Nadeln kristallisierende Stoff ist leicht löslich in Chloroform und Benzol, etwas weniger in Aceton und Essigester, schwerer dagegen in Petroläther. Er ist methoxylfrei und gibt keine Liebermann-Burchardsche Farbenreaktionen mehr. Nach der Analyse handelt es sich um Hexahydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{34}O_4$.

2,599 mg Sbst.: 7,008 mg CO_2, 2,173 mg H_2O
$C_{23}H_{34}O_4$ Ber. C 73,79, H 9,11
Gef. C 73,57, H 9,36

Hydrierung mit sauerstoffhaltigem Platin.

Bei dieser Hydrierung, die abgesehen von der Verwendung sauerstoffhaltigen Platins ebenso vorgenommen wurde, wie die frühere, betrug die Wasserstoffaufnahme etwa 4 Mol Wasserstoff. Das ausgefällte und getrocknete Hydrierungsgemisch wurde mehrmals mit heißem Benzol behandelt und lieferte dabei eine schwerlösliche Fraktion, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 265 bis 266° schmolz; sie ist gesättigt und gibt ebenfalls keine Farbenreaktion nach Liebermann-Burchard. Sie enthält im Gegensatz zum Hexahydro-dianhydro-strophantidin eine leicht acetylierbare und oxydierbare sekundäre Alkoholgruppe und besitzt die Zusammensetzung eines Okto-hydro-dianhydro-strophantidins.

3,130 mg Sbst.: 8,410 mg CO_2, 2,750 mg H_2O
$C_{23}H_{36}O_4$ Ber. C 73,40 H 9,55
Gef. C 73,31 H 9,83.

Acetylderivat des Alkohols 265°.

Obiger Stoff vom Schmelzpunkt 265,5° gibt mit Essigsäureanhydrid und etwas wasserfreiem Natriumacetat leicht

ein in sechsseitigen Blättchen kristallisierendes Diacetylderivat, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 185° schmilzt und beim Verseifen wieder Ausgangsmaterial vom Schmelzpunkt 265,5° zurückliefert.

3,097 mg Sbst.: 7,930 mg CO_2, 2,398 mg H_2O
$C_{27}H_{40}O_6$ Ber. C 70,39, H 8,76
Gef. C 69,83, H 8,67

Die vom Okto-hydro-dianhydro-strophantidin befreite Benzollösung wird nun auf ein kleines Volumen eingeengt und solange mit siedendem Petroläther versetzt, bis eine Trübung eintritt, die durch vorsichtiges Erwärmen gerade zum Verschwinden gebracht wird. Beim Stehen erfolgt eine Abscheidung von Nadeln, deren Schmelzpunkt nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 208° liegt.

Dieser Stoff ist identisch mit dem bei vorsichtiger Hydrierung erhaltenen Material und gibt mit ihm keine Depression.

Durch vorsichtige Oxydation des Alkohols vom Schmelzpunkt 265,5° in Eisessig mit kaltem in verdünnter Essigsäure gelöstem Chromsäureanhydrid läßt sich das selbe Hexahydro-derivat gewinnen. Durch Ausfällen mit Wasser scheidet sich ein Material aus, das leicht aus Essigester oder Methylalkohol rein erhalten wird. Sein Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem vorerwähnten Stoffe, dem Hexahydro-dianhydro-strophantidin liegen beide bei 208°. Er gibt ebenfalls keine Farbenreaktion mehr und läßt sich wie das Hexahydro-strophantidin $C_{23}H_{34}O_4$ zum Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{36}O_3$ reduzieren.

Zuweilen findet sich in den Benzolmutterlaugen noch ein dritter Stoff. Er wird nach Entfernung des Benzols durch Umkristallisieren aus Methylalkohol in feinen Nadeln erhalten. Die Formel des bei 224° schmelzenden Materials entspricht dem unten beschriebenen Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{36}O_3$.

Reduktion der Ketogruppe im Hexahydro-dianhydro-strophantidin nach Clemmensen.

In einem kleinen Verseifungskölbchen mit aufgeschliffenem Kühler werden 0,264 g Hexahydro-dianhydro-strophantidin vom Schmelzpunkt 208° in etwa 15 cm^3 Eisessig gelöst. Diese Lösung wird mit 10 g amalgamiertem Zink auf dem Sandbade erhitzt. Von Zeit zu Zeit gibt man $^1/_2$ bis 1 cm^3 mäßig verdünnte Salzsäure hinzu und hält stets in lebhaftem Sieden, wodurch für eine starke Wasserstoffentwicklung gesorgt wird. Nach acht bis zehn Stunden ist die Reaktion beendet; die klare Lösung wird vom überschüssigen Zink abfiltriert und mit einer reichlichen Menge Wasser verdünnt, um das entstandene Reaktionsprodukt ausäthern zu können. Zur Entfernung der Essigsäure muß die erhaltene ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und mit entwässertem Kaliumkarbonat und Natriumsulfat getrocknet werden. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein heller Rückstand, der aus Methylalkohol feine Nadeln gibt. Das gewonnene Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin $C_{23}H_{36}O_3$ schmilzt bei 224° und zeigt keine Depression mit dem durch katalytische Reduktion erhaltenen Stoffe.

Das Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin ist leicht löslich in Äther, Essigsäure, Essigester und Benzol, etwas weniger leicht in Methyl- und Äthylalkohol, Chloroform und Petroläther, fast unlöslich dagegen in Wasser. Die Liebermann-Burchardsche Cholestolprobe verläuft negativ, wie auch selbst konz. Schwefelsäure nur noch gelblich gefärbt wird.

2,960 mg Sbst.: 8,326 mg CO_2, 2,544 mg H_2O
$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,66 H 10,00
Gef. C 76,74 H 9,62.

Hydroxylbestimmung nach Zerewitinoff.

Da das erhaltene Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin mit Essigsäureanhydrid nur schwer zu reagieren

scheint, gegen Oxydationsmittel in der Kälte beständig ist und unverändertes Ausgangsmaterial vom Schmelzpunkt 224° zurückgibt, so steht wohl sicher fest, daß das dritte Sauerstoffatom als tertiäres Hydroxylsauerstoffatom im Molekül vorhanden ist.

Die quantitative Bestimmung dieses Hydroxyls wurde derart ausgeführt, daß, obwohl das Desoxy-oktohydro-dianhydro-strophantidin in Amyläther keine besonders große Löslichkeit zeigt, man durch schnelles Abkühlen der heißen Lösung im Reaktionsgefäß unter Schütteln äußerst feine Kriställchen erhält, die bei der Reaktion mit der Methylmagnesiumjodidmischung vollkommen in Lösung gehen und quantitativ an der Reaktion teilnehmen.

Zerewitinoffbestimmung:

0,1195 g Sbst.: 745 mm Hg, 18° C
erhaltenes CH_4 Gas 8,48 cm^3.
$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. 4,67% OH
Gef. 4,76% OH.

Lebenslauf.

Ich, Albert Schwieger, bin am 19. Oktober 1898 als Sohn des Hofmeisters Albert Schwieger in Mariengarten geboren. Ich besuchte die Oberrealschule zu Göttingen bis zum Eintritt in den Heeresdienst. Am Kriege nahm ich von 1916 an teil, erwarb mir das eiserne Kreuz und wurde nach der Genesung von einer Verwundung im Dezember 1918 entlassen. Im November 1919 erhielt ich das Reifezeugnis der Oberrealschule und begann im Wintersemester 1919 - 20 mit dem Studium der Chemie. Im Juli 1922 bestand ich das anorganische und im November 1923 das organische Verbandsexamen.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten: Blanck, Borsche, Coehn, Frank, Götting, Gudden, Handowsky, Hückel, Jander, Koch, Kötz, Nohl, Pohl, Remy, Rippel, Tammann, v. Traubenberg, Weinreich, Wienhaus Windaus, Wintgen und Zsigmondy.